

Caso Clínico

Clinical Case

Bárbara Parente¹
Joana Gomes²
Carla Nogueira²
Diva Ferreira³
Sofia Neves³
Ana Barroso³
Sara Conde³
José Carlos Machado⁴

Erlotinib no tratamento do carcinoma pulmonar de não pequenas células, doença avançada. A propósito de dois casos clínicos

Treatment of advanced non small cell lung cancer with erlotinib. Two clinical cases

Resumo

Estudos iniciais com inibidores da tirosina-quinase, (TKI) nomeadamente erlotinib e gefitinib, em doentes com cancro do pulmão de não pequenas células (CPNPC), mostraram que a maior parte não apresenta melhoria acentuada radiológica, mas que uma pequena percentagem (cerca de 10%) apresentam uma boa resposta à terapêutica, com franca melhoria radiológica e duração clínica da resposta; quatro populações de doentes são conhecidas como tendo melhor resposta aos inibidores da tirosina-quinase: adenocarcinoma, não fumadores, mulheres e asiáticos. A descoberta da mutação do EGFR em tumores de doentes com CPNPC e a associação dessas mutações à resposta clínica ao erlotinib e gefitinib, confirmada num número considerável de estudos retrospectivos e prospectivos, veio mostrar que as respostas se situam entre 75-80% nos doentes com mutação do EGFR. Várias mutações têm sido identificadas, mas as mais comuns (cerca de 90%) localizam-se nos exões

Abstract

Early studies with tyrosine kinase inhibitors (TKI), namely Erlotinib and Gefitinib, in patients with non small cell lung cancer (NSCLC), showed that although most patients did not respond radiologically, a small percentage of those patients (about 10%) had an excellent response to treatment, with radiological regression and clinical response duration. Four patient populations are known as having better response to TKI as opposed to other patients: adenocarcinoma patients, non-smokers, women and asians. Nevertheless, a good general status remains a predictive factor for treatment response. The discovery of the EGFR mutation in NSCLC patients' tumors and its association with clinical response to Erlotinib and Gefitinib, confirmed by a considerable number of retrospective and prospective studies, showed that response rates are between 75-80% in patients carrying this mutation. Although several mutations have been identified, the two commonest (approximately 90%) are

¹ Chefe de Serviço de Pneumologia

² Interna do Internato Complementar de Pneumologia

³ Assistente Hospitalar de Pneumologia

⁴ Investigador do Instituto de Patologia e Imunologia Molecular da Universidade do Porto (IPATIMUP)

Trabalho realizado na Unidade de Pneumologia Oncológica do Serviço de Pneumologia do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia
Directora de Serviço – Dra. Bárbara Parente
barbaraparente@gmail.com

19 e 21. Apresentamos dois doentes da unidade de Pneumologia Oncológica do CHVNGaia, onde o erlotinib foi usado como terceira linha, um deles com uma mutação clássica no exão 19 e fazendo parte da população de doentes descrita como tendo melhor resposta aos TKI, tendo efectuado tratamento com erlotinib durante 20 meses por estabilidade da doença. Outro doente que não faz parte desta população de doentes e com mutação no exão 20 (mutação ainda não descrita na literatura e não esclarecida a sua associação com a sensibilidade aos TKI e que suspendeu a medicação após 7,4 meses por progressão da doença.

Rev Port Pneumol 2008; XIV (Supl 3): S43-S51

Palavras-chave: Cancro do pulmão de não pequenas células, receptor do factor de crescimento epidérmico, erlotinib.

located in exons 19 and 21. The authors present two patients studied and treated at the Pulmonology Department's Lung Oncology Unit of CHVNGaia, where Erlotinib was used as 3rd line treatment: in one patient, which was part of the population with good response to TKI, a classic exon 19 was identified, and was treated with Erlotinib for twenty months with clinical stability; the other patient did not belong to the above mentioned population and an Exon 20 mutation was identified (a mutation not yet described in literature, being not clear its association with response to treatment with TKI) – treatment was stopped after 7.4 months due to disease progression.

Rev Port Pneumol 2008; XIV (Supl 3): S43-S51

Key-words: Non small cell lung cancer, epidermal growth factor receptor, erlotinib.

Introdução

Para doentes com cancro de pulmão de não pequenas células (CPNPC), doença avançada, os inibidores da tirosina quinase EGFR (*epidermal growth factor receptor*), gefitinib e erlotinib, tornaram-se promissores na prática clínica.

O tratamento com estes agentes está associado a uma resposta objectiva em 10 -20 % casos. Embora doentes com mutações do EGFR tenham geralmente uma boa resposta inicial ao tratamento com inibidores da tirosina-quinase (nalguns casos com respostas prolongadas à terapêutica à volta de 2-3 anos) e o tempo médio para a progressão seja aproximadamente de 12 meses¹, vêm a desenvolver mais tarde resistência a esses

fármacos apesar dos excelentes resultados clínicos e radiológicos que tenham sido observados nesses doentes

Resistência adquirida ocorre ou por seleção ou mutação secundária do EGFR, principalmente por mutação secundária no gene do EGFR T790 M ou amplificação do protooncogene MET em cerca de 90 % dos casos.

Casos clínicos

Os autores apresentam dois casos clínicos de doentes estudados e tratados na Unidade de Pneumologia Oncológica do Serviço de Pneumologia, onde o erlotinib foi usado como terceira linha.

Caso 1

Mulher de 73 anos, reformada de professora, **não fumadora**, com antecedentes patológicos de rinite e sinusite crónica, hipertensão arterial, medicada habitualmente com Fludex®. A doente iniciou quadro clínico de tosse não produtiva em 2000, foi polimedicada sem benefício, pelo que foi orientada para consulta de pneumologia. Do estudo efectuado, a TAC torácica de 11/10/2001 (Fig. 1) revelou “atelectasia envolvendo os lobos inferior e médio do pulmão direito associada a oclusão total dos respectivos brônquios lobares por provável neoplasia a esse nível. Derrame pleural direito. Algumas adenopatias pré-traqueais. Quisto renal direito com 2 cm. Sem outras alterações.” Efectuou toracocentese (15/10/2001) e a análise anatomopatológica do líquido pleural revelou suspeita de adenocarcinoma, tendo a biópsia brônquica (18/10/2001) efectuado o diagnóstico de **adenocarcinoma pulmonar**. Na ecografia abdominal observaram-se pequenos quistos renais bilaterais, sem outras alterações de relevo. Realizou também mamografia bilateral, que não apresentou alterações, e o estudo funcional respiratório normal.

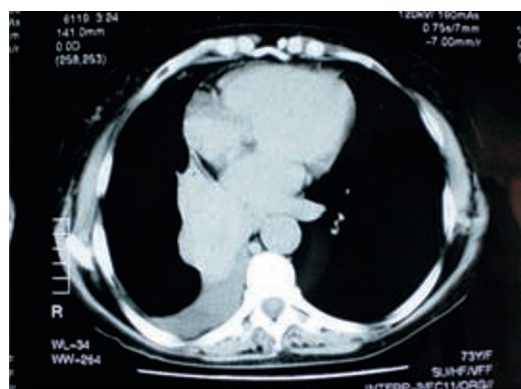


Fig. 1 – TAC toracoabdominal 11/10/2001(inicial)

A doente foi orientada para a consulta de pneumologia oncológica do CHVNG, (1.ª consulta em 22/10/2001). Clinicamente apresentava-se com astenia, anorexia, dispneia de esforço e emagrecimento de cerca de 5 kg em nos últimos meses (W5).

Analiticamente sem alterações de relevo. Marcadores tumorais com CEA de 6,89 (normal 0-2,5); Ca19,9 – 47,87 (normal 0-30,9), restantes normais.

Estudo funcional respiratório normal. Parâmetros vitais: peso – 61 kg; altura – 160 cm; IMC – 23,8 kg/m²; SatO₂ (21%) – 97%; pulso – 82 bpm; TA – 163/68 mmHg. Zubrod – 1; W – 5%.

Estadiamento – T4N2M0 – estágio IIIB. Realizou toracoscopia com talcagem e iniciou, posteriormente, quimioterapia (QT) de primeira linha com carboplatina e vinorelbina (D1,8; 3/3 semanas) em 6 ciclos, com remissão parcial da doença, (RP) à 3.ª e 6.ª faixas. Em Março de 2003 progressão da doença, TAC toracoabdominal (19/03/2003): “massa de densidade tecidular junto à emergência do lobo inferior direito, com 2 cm de maior diâmetro e que corresponde à neoplasia primária e que se estende para a região subcarinal, onde se identifica uma adenopatia com 15mm de diâmetro, e uma outra paratraqueal direita com 2 cm. Coexiste uma diminuição da amplitude do campo pulmonar direito, que revela extensa consolidação que envolve o segmento posterior do lobo superior, lobo médio e parte do lobo inferior. Persistem duas nodularidades infracentimétricas no lobo superior do pulmão esquerdo; associadamente, identificando-se contudo actualmente várias outras não individualizadas no exame anterior, também milimétricas, admitindo-se que possam corresponder a lesões secundárias. Há ainda a

assinalar uma área de densidade em “vidro despolido” no segmento látero-basal do lobo inferior do pulmão esquerdo, com cerca de 3 cm de maior diâmetro e contornos indefinidos, de significado impreciso, podendo ter apenas natureza inflamatória.”

Iniciou QT de segunda linha, em 9/04/03 com docetaxel, tendo realizado 6 ciclos que terminou em Julho de 2003, com DE à 3.^a e 6 faixas de QT.

Desde então e até Maio de 2006 manteve-se em vigilância, altura em que teve agravamento do estado geral, tendo a TAC toracoabdominal de 17/Maio/2006 (Fig. 2) revelado “ligeiro agravamento radiológico com aumento do número e dimensões das lesões metastáticas pulmonares, das adenomegalias cervicais inferiores e mediastínicas” – doença progressiva (DP).

Foi efectuado estudo da mutação EGFR que se **revelou positiva para a mutação Del 2235-2249 no exão 19 do gene EGFR**, pelo que a doente iniciou QT de **terceira linha** com erlotinib na dose de 150mg/dia em 19/07/2006. Como efeitos adversos verificou-se *rash* cutâneo, inicialmente grau 1, posteriormente grau 2, cerca de 15 dias após

o início do erlotinib, tendo sido observado por dermatologia e tratado sem necessidade de interromper a medicação (Fig. 3). Apresentou ainda obstipação grau 2, que foi resolvida atempadamente.

Em 30 /01/2007 efectuou TAC torácico de reavaliação com DE, tendo-se constatado TEP central, pelo que a doente iniciou hipocoagulação oral, mantendo a terapêutica, dada a estabilidade clínica (Fig. 4).

Cumpriu **98 semanas de erlotinib**, (20 meses), tendo a TAC toracoabdominal de 3/04/2008 (Fig. 5) revelado progressão da doença: “**adenomegalia supraclavicular direita com 19x18mm**. Derrame pericárdico, com maior quantidade de líquido no recesso superior, com espessamento das paredes. Derrame pleural esquerdo de médio volume (aumentado). À direita identifica-se material

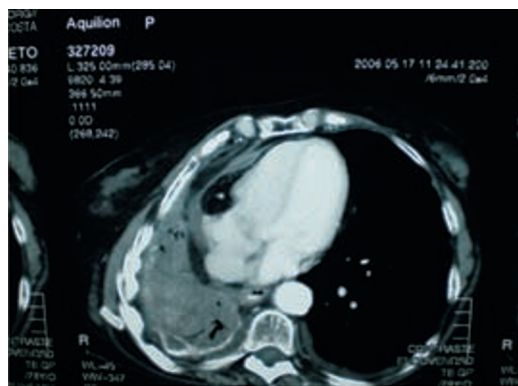


Fig. 2 – TAC toracoabdominal de 17/05/06 (prévio ao início do erlotinib)



Fig. 3 – Rash cutâneo grau 2 (face e pescoço)

ERLOTINIB NO TRATAMENTO DO CARCINOMA PULMONAR DE NÃO PEQUENAS CÉLULAS, DOENÇA AVANÇADA. A PROPÓSITO DE DOIS CASOS CLÍNICOS

Bárbara Parente, Joana Gomes, Carla Nogueira, Diva Ferreira, Sofia Neves, Ana Barroso, Sara Conde, José Carlos Machado

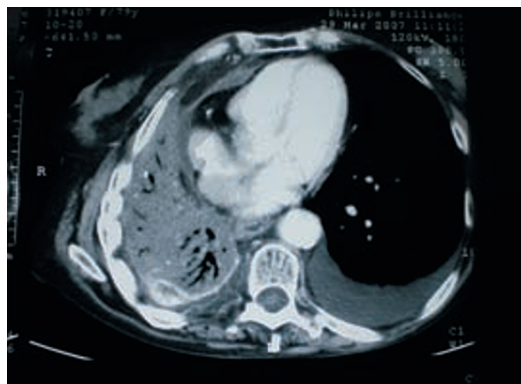


Fig. 4 – TAC toracoabdominal 30/01/07 (aparecimento do TEP)

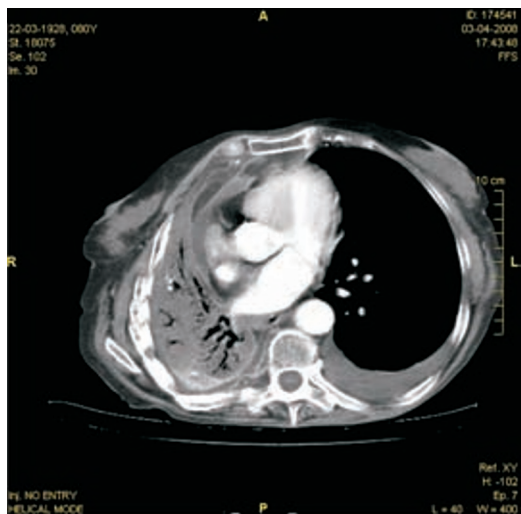


Fig. 5 – TAC toracoabdominal 3/04/08 (derrame pleural esquerdo de médio volume)

de densidade elevada no espaço pleural que poderá corresponder a alterações iatrogénicas (pleurodese?). Opacificação completa, com atelectasia e consolidação do pulmão direito. Constata-se também densificação de toda a gordura mediastínica. Focos de densificação em “vidro despolido”, em topografia peribroncovascular do parênquima pulmonar à esquerda.” Por suspeita de toxicidade pulmonar medicamentosa pelo erlotinib,

realizou LBA (11/03/2008): LBA hemático. Alveolite linfocítica intensa, de franco predomínio CD4+, que condiciona uma relação CD4/CD8 muito elevada (12,2). Pesquisa de hemossiderina no citoplasma dos macrófagos por coloração de Pearls negativa”, com citologia para células malignas negativa.

A doente encontra-se, nesta data, com regular estado geral (Zubrod 2; W5) a efectuar terapêutica com pemetrexed desde 15/05/2008.

Caso 2

Doente do sexo masculino, 57 anos, raça caucasiana, professor reformado, **ex-fumador** (40 UMA), natural e residente em Ovar, sem antecedentes patológicos conhecidos, orientado para a consulta de pneumologia oncológica por alteração radiológica suspeita de neoplasia.

Em Setembro de 2004 iniciou clínica de dispneia para pequenos e médios esforços, com tosse produtiva por vezes hemoptóica e toracalgia direita, sem febre, sem emagrecimento, sem anorexia, pelo que recorreu ao médico assistente, efectuou radiografia pulmonar que não mostrava alterações.

Por manutenção das queixas, recorreu novamente ao médico assistente, realizou em 10/11/2004 TAC toracoabdominal (Fig. 6) com massa na região hilar direita com cerca de 5 cm de diâmetro e massa nodulariforme na região infracarínaria com 3 cm de diâmetro, envolvimento adenopático deste compartimento mediastínico com invasão directa. Sem alterações ao nível do abdómen.

Foi orientado para a consulta de pneumologia oncológica, efectuou broncofibroscopia (BFC) a 18/11/2004, apresentando à direita, na pa-

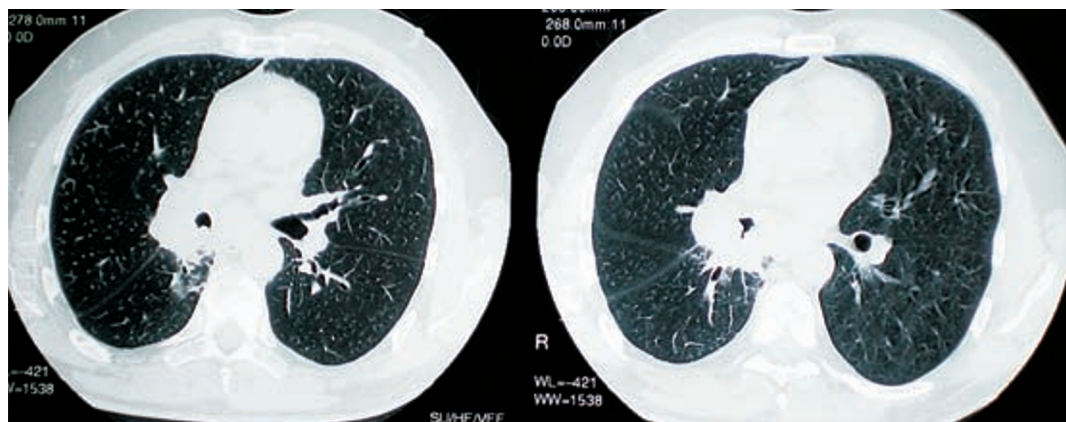


Fig. 6 – TAC toracoabdominal de 10/11/2004: Massa hilar direita

rede lateral externa do tronco intermédio, uma neoformação com tecido de necrose e infiltração da mucosa que se prolongava para o lobar inferior. A histologia do tecido de biópsia da lesão e a citologia do lavado brônquico diagnosticaram carcinoma epidermóide. Analiticamente sem alterações de relevo com marcadores tumorais, nomeadamente CEA, CA19-9, PSA, NSE III normais.

Espirometria sem alterações. Repetiu radiografia torácica, apresentando ingurgitamento hilar direito.

Objectivamente apresentava-se com bom estado geral, autónomo, sem défices neurológicos e/ou cognitivos. Parâmetros vitais: peso 82 kg, altura 1,77m, IMC 26,2, satO₂ 97% em ar ambiente, pulso 109 ppm e TA 146/96. Sem outras alterações. Zubrod (Z) 1, sem emagrecimento (W=0).

Após discussão em reunião de grupo de pneumologia oncológica e por se tratar de **carcinoma epidermóide, estágio IIb (T4N2M0)**, com localização central, foi decidido efectuar quimioterapia (QT) e radioterapia (RT) concomitantes, após dois ciclos de indução com quimioterapia.

Evolução

Em janeiro 2005 iniciou QT de indução com carboplatínio AUC 5 e paclitaxel 200 mg/m², ciclos de 3/3 semanas, num total de 2 ciclos, conforme previsto. A reavaliação radiológica (TAC torácico), efectuada após 2 ciclos de QT, mostrou redução de cerca de 60% das lesões (avaliação pelo método de RECIST), com redução da massa de 5 para 2 cm e diminuição do conglomerado adenopático mediastínico. Iniciou nessa altura Qt e RT concomitantes, com carboplatínio AUC2 e paclitaxel 50 mg/m², semanais, e radioterapia. Esquema que viria a efectuar durante 6 semanas, totalizando uma dose de 66 Gy. À 5.^a faixa de tratamento apresentou neutropenia grau IV (380 neutrófilos), resolvida com recurso a factores de crescimento dos neutrófilos e adiamento do esquema terapêutico uma semana. Na reavaliação radiológica pós-tratamento efectuada por TAC toracoabdominal em 14 de Abril de 2005 (Fig. 7), apresentava remissão quase completa, com ténue densificação parenquimatosa pulmonar, de contornos irregulares, peri-hilar posterior direita e gânglios infracentimétricos.

ERLOTINIB NO TRATAMENTO DO CARCINOMA PULMONAR DE NÃO PEQUENAS CÉLULAS, DOENÇA AVANÇADA. A PROPÓSITO DE DOIS CASOS CLÍNICOS

Bárbara Parente, Joana Gomes, Carla Nogueira, Diva Ferreira, Sofia Neves, Ana Barroso, Sara Conde, José Carlos Machado



Fig. 7 – Evolução radiológica após tratamento com Qt e Rt concomitantes, mostrando remissão quase completa

Manteve esta remissão até Setembro de 2006 (80 semanas), com bom estado geral, assintomático e autonomia. A TAC torácica (26/9/2006) mostrava consolidação heterogénea no lobo pulmonar inferior direito, mal delimitada, de dimensões superiores ao estudo radiológico anterior e adenopatia hilar direita com 15 mm. Analiticamente não havia alterações de relevo, nomeadamente subida dos marcadores tumorais. De acordo com esta nova informação, o doente efectuou PET CT a 24 de Outubro de 2006, com focos pulmonares intensamente ávidos para FDG, interpretados como recidiva locorregional de carcinoma epidermóide do pulmão.

A 09/11/2006 iniciou segunda linha de quimioterapia com pemetrexede, 3 em 3 semanas, tendo completado 6 ciclos. Durante o tratamento foram comuns as queixas de hipertermia, por vezes com expectoração mucosa, mas sem que se tivesse observado neutropenias. O último ciclo foi adiado uma

semana, por candidíase oral, traqueobronquite e febre.

A avaliação intermédia (3.º ciclo) mostrou doença estacionária. A avaliação final (15/03/2007) por TAC toracoabdominal mostrou estabilidade da lesão pulmonar, mas com aumento das adenopatias subcarinais e hilares, pelo que foi assumida doença progressiva.

O doente mantinha bom estado geral, com Zubrod 1 e W 0. A decisão do grupo de pneumologia oncológica, atendendo ao bom estado geral, foi a de efectuar QT de terceira linha com docetaxel, 3/3 semanas, que iniciou a 27 de Abril de 2007. Após o 1.º ciclo de docetaxel, hipertermia e neutropenia grau III. Nos ciclos seguintes não houve intercorrências, contudo neutropenia febril no último ciclo de QT, com necessidade de internamento.

A avaliação de 3.º ciclo de QT foi de doença estacionária (DE) e ao 6.º ciclo foi de doença progressiva (DP), TAC toracoabdominal

(28/8/2007) com aumento das dimensões da lesão pulmonar central em relação ao exame anterior (aumento de 4,0 cm para 4,6 cm).

O doente mantinha bom estado geral, autónomo, sem emagrecimento, sem queixas de novo. Tinha sintomatologia ocasional, como hipertermia, expectoração mucosa e toracalgia (Z1 e W0). No estudo da mutação do gene EGFR foi encontrada uma mutação **G2284C no exão 20 que leva à substituição dos aminoácidos ALA762Pro na pro-**

teína. Esta mutação não foi, ainda, descrita na literatura e não está esclarecida a sua associação com a sensibilidade ao tratamento com inibidores de tirosina cinase.

Optou-se por tratamento com erlotinib (150 mg/dia), terceira linha, que iniciou a 12 de Setembro 2007 (34 meses após diagnóstico) e 11 meses após progressão inicial da doença. Clinicamente o doente manteve períodos febris ocasionais, sem outras queixas. Aparecimento, ao primeiro mês de tratamento, de *rash* cutâneo grau I, controlado com trata-

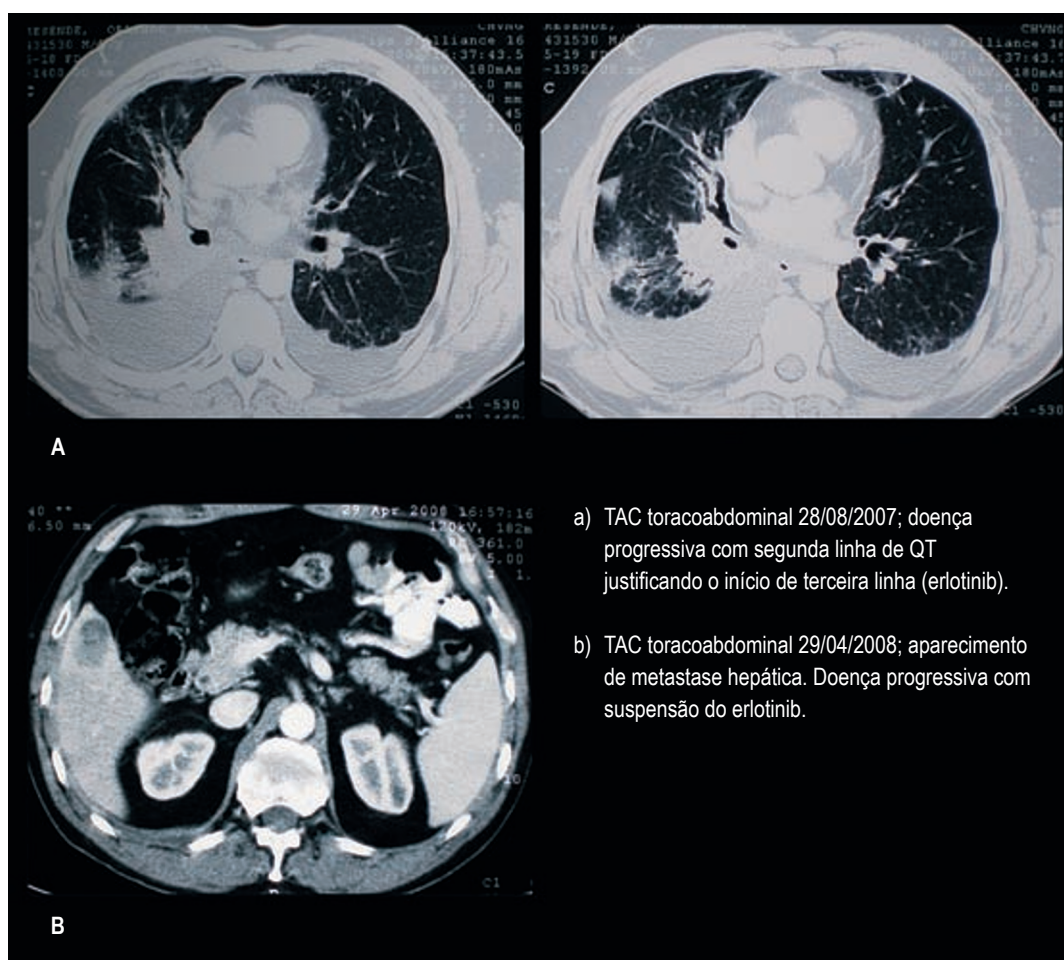


Fig. 8 – Evolução radiológica com terceira linha de QT com erlotinib

mento tópico. Nas reavaliações periódicas efectuadas, o doente manteve DE, tendo ao 8.º mês, **35 semanas após o início do erlotinib**, sido suspensa por doença progressiva, com ligeira quebra do estado geral, emagrecimento inferior a 5% do peso corporal (Z2; W1), na sequência da TAC toracoabdominal de Abril de 2008 que mostrava aumento da lesão pulmonar e dos gânglios (Fig. 8a) e aparecimento de **lesão hepática**. (Fig. 8b). Actualmente o doente mantém bom estado geral, autónomo, mas sintomático e com emagrecimento inferior a 5% do peso corporal. Aguarda radioablação da lesão hepática.

Conclusões

Os dois doentes apresentados responderam ao erlotinib. O caso n.º 1, mulher não fumadora, adenocarcinoma, com mutação do exão 19, apresentou um tempo para a progressão após o início do erlotinib de **20 meses**, o que está de acordo com os resultados da literatura para as mutações típicas do exão 19¹, em que é descrito um TTP médio de 11,8 meses. Vários estudos prospectivos publicados confirmam que a mutação do EGFR é preditivo da resposta ao erlotinib e gefitinib.

A sobrevida desta doente (desde o seu diagnóstico até à data actual) é de **79 meses**. É possível que o benefício clínico observado com as mutações do EGFR não esteja limitado ao uso dos inibidores da tirosina cinase, isto é, as mutações por si só sejam um factor de prognóstico para além de factor preditivo da resposta ao erlotinib. A presença de mutações do EGFR tem sido associa-

da ao aumento de sobrevida em doentes tratados com QT ou cirurgia^{2,3,4}. No entanto, os estudos publicados até à actualidade são limitados e inconclusivos⁵.

O caso n.º 2, homem ex-fumador, carcinoma epidermóide, com mutação atípica do exão 20 (não está esclarecida até à data, a sua associação com a sensibilidade ao tratamento com inibidores de tirosina-cinase) com um tempo para a progressão de **7,4 meses**, após início do erlotinib, mas que, atendendo a que estamos em presença de uma terceira linha, se trata ainda de uma boa resposta ao tratamento. A sobrevida deste doente (desde o seu diagnóstico à data actual) é de **43 meses**.

A presença de mutações do EGFR tem sido associada ao aumento de sobrevida em doentes tratados com QT ou cirurgia.

Bibliografia

1. Sequist LV, Martins R, Spigel D, *et al*. Target: phase II trial to assess the response to Gefitinib in epidermal growth factor receptor (EGFR) – mutated non small cell lung cancer (NSCLC) tumours. *J Clin Oncol* 2007; 25(18s):7504.
2. Eberhard DA, Johnson BE, Amler LC, *et al*. Mutations in the epidermal growth factor receptor and in Kras are predictive and prognostic with non small cell lung cancer treated with chemotherapy alone and in combination erlotinib. *J Clin Oncol* 2005; 23(25):5900-9.
3. Haneda H, Sasaki H, Lindeman N *et al*. A correlation between EGFR gene mutation status and bronchioloalveolar carcinoma features in Japanese patients with adenocarcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 2006; 36(2): 69-75.
4. NaII, Rho, Choy YJ, *et al*. The survival outcomes of patients with resected non small cell lung cancer differ according to EGFR mutations and the p21 expression. *Lung Cancer* 2007; 57(1): 96-102.
5. Riely GJ, Miller VA, *et al*. Update on epidermal growth factor receptor in non small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2006; 12(24): 7232-41.